

**Der Einfluß der Etacrynsäure auf die
Nierenfunktion der Ratten nach experimenteller
Anurie durch Entblutungshypotonie**

von

Hansjörg Schmid

aus

Heidenheim

1972 # 222

Aus der 4. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. U. Gessler

Der Einfluß der Etacrynsäure auf die Nierenfunktion der Ratten nach experimenteller Anurie durch Entblutungshypotonie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hansjörg Schmid

aus

Heidenheim

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. U. Gessler

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 11.2.1972

Thema:

- Der Einfluss der Etacrynsäure auf die Nierenfunktion der Ratten nach experimenteller Anurie durch Entblutungshypotonie.

Seite
2

Einführung:

Ursachen des akuten Nierenversagens
Morphologische Veränderungen beim
akuten Nierenversagen
Hypothesen zur Pathogenese des akuten
Nierenversagens

Fragestellung:

9

Prinzip der Methode:

9

Methode:

11

Bemerkungen zur Methode:

13

Ergebnisse:

14

- 1) Die Diurese in Abhängigkeit vom Blutdruck vergleichend untersucht bei einer Gruppe von Kontrolltieren und einer Gruppe von Tieren die mit Etacrynsäure behandelt wurden
- 2) Verhalten der Inulinkonzentration im Serum beider Gruppen in Abhängigkeit vom Blutdruck
- 3) Auswirkung der Etacrynsäure auf die Filtration und die Diurese nach Entblutungshypotonie

Zusammenfassung der Ergebnisse:

20

Besprechung der Ergebnisse:

21

Zusammenfassung:

31

Literatur:

32

E i n f ü h r u n g

Das akute Nierenversagen ist eine meist reversibel verlaufende Niereninsuffizienz. Betroffen sind sowohl die glomerulären als auch die tubulären Anteile der Niere. Als primär funktionelle Störung treten aber besonders nach längerem Andauern auch morphologische Veränderungen, zumeist der Tubuli auf.

Als Ursachen des akuten Nierenversagens sind nach SARRE und GESSLER 1967 folgende zu nennen:

Prärenale Ursachen: Schock mit Blutvolumenminderung bei Traumen, Operationen, Blutverlust; Kochsalzmangel und Exsikkose mit Blutvolumenminderung bei Erbrechen, Durchfällen, Verbrennungen, Operationen, Mineralhaushaltsstörungen; Hämolyse und Myolyse bei Fehltransfusionen, Muskelquetschungen, Starkstromverletzungen, Verbrennungen, CO- Vergiftungen, Seifenaborten; Endogene Intoxikationen mit Schock bei Ileus, Peritonitis, Perforationen, akuter Pankreatitis, infektiös-toxische Zustände; Exogene Intoxikationen durch Schwermetalle, Chemikalien, Medikamente.

Renale Ursachen: Akuter Schub bei chronischen Nierenerkrankungen, akute Glomerulonephritis, akute interstitielle Nephritis, allergische Vaskulitis, Myelomniere.

Postrenale Ursachen: im wesentlichen Obstruktionen.

Entsprechend der auslösenden Faktoren sind die Mortalitätsziffern beim akuten Nierenversagen unterschiedlich. Klinische Beobachtungen von GESSLER u.M. ergeben, dass beim Entstehen eines ANV immer zwei Kausalfaktoren zusammenwirken, wie z.B. Schock und Intoxikation, erst dann wird das Vollbild des akuten Nierenversagens erreicht, wobei am häufigsten der Schock mit einer der oben angeführten Ursachen beobachtet wird.

Kennzeichnend für den klinischen Verlauf des ANV ist die Dreiphasigkeit

- 1) Die Diurese nimmt in der Entwicklungsphase je nach Schwere des Krankheitsbildes mehr oder weniger rasch ab;
- 2) die verminderte Diurese kommt in der Oligoanurischen Phase zum Erliegen;
- 3) nach Überwindung dieser zweiten Phase durch forcierte Diurese oder extracorporale Hämodialyse schliesst sich die Polyurische Restitutionsphase an.

In der Entwicklungsphase sind die Möglichkeiten, die eine Prognose günstig beeinflussen am vielfältigsten, weshalb die frühzeitige Erkennung des Krankheitsbildes von Bedeutung ist. In der Oligoanurischen Phase ist in schweren Fällen eine Behandlung nur noch mit der extracorporalen Hämodialyse, die eine Überbrückung der Organinsuffizienz, keine causale Therapie darstellt, möglich. In leichter verlaufenden Fällen kann sich die Polyurische Phase unmittelbar an die Entwicklungsphase anschliessen, man nimmt an, dass die Oligoanurische Phase sehr kurz und somit unbemerkt verläuft.

Die Nieren zeigen im ANV folgende morphologische Substrate: Makroskopisch unterscheidet sich die Niere durch ein Übergewicht, eine feuchte Schnittfläche und eine breite, blasse, dem Mark gegenüber scharf abgegrenzte Rinde (BOHLE u.M.).

OLIVER, J. u.M. (1951) beobachteten zusammen mit anderen Autoren in schwersten Fällen von ANV Tubulusnekrosen und in Fällen bei denen die Basalmembranen der Tubuli noch erhalten waren, wurden bei lange andauernder Erkrankung auch Tubulusregenerate gefunden. SCHUBERT, G.E. (1968)
BOHLE; FINCKH, E.S. u.M. (1962)

Wenn es im Verlauf des zum ANV führenden Grundleidens zu Hämolyse oder Myolyse kommt, so beobachteten PONFICK (1875) FINCKH, E.S. (1962) im Tubulussystem Hämolyse- und Myoglobinzylinder. Auf dieser Tatsache basiert die PONFICK'sche Verstopfungstheorie, auf sie wird später genauer eingegangen.

Das Tubuluslumen ist bei sofortiger Betrachtung nach dem Tode proximal erweitert, distal kann es erweitert oder verengt sein. Dieser Befund kann sowohl bei kurzem wie auch bei langem Bestehen des ANV erhoben werden. BOHLE, A. u.M. (1960, 1970) WALTHER, D. (1965) TREBBIN, H. u.M. (1962).

Die Markgefäße und das Interstitium weisen Lymphozyten, polymorphkernige Leukozyten und zytoplasmareiche, bläschenförmige Zellen in grosser Zahl auf. SCHUBERT, G.E. (1968) RUIZ-GUINAZU, A. u. M. (1967) FINCKH, E.S. u.M. (1962).

Auf Kosten des Glomerulumkapillarlumens erscheint der intrakapsuläre Raum erweitert. Das Glomerulum ändert sich jedoch in seiner Grösse nicht. BOHLE u.M. (1970) halten die an den filtrierenden Membranen des Glomerulums elektro-
nenoptisch erkennbaren Veränderungen für unbedeutend.

In den Glomerulumkapillaren wie in den Hauptstücken wurden von ROTTER, W. u.M. (1962) Epithelzellschwellungen und anoxisch- toxisch- geschädigte Mitochondrien nachgewiesen. BOHLE u.M. (1970) erklären mit dieser Epithelzellschwellung die Gewichtszunahme der Nieren im ANV.

Als zuverlässige morphologische Hinweise für ein ANV gelten folgende Veränderungen: weite Harnkanälchen, Tubulusnekrosen, glomeruläre Veränderungen wie beim Schwartzmann-Sanarelli-Phänomen, wobei es im Sinne einer allergischen Reaktion des Endothels zu Hämorrhagien und Blutgerinnseln in der terminalen Strohmbahn mit Nekrosebildung kommt.

Die Untersuchungen über das ANV brachten mehrere Hypothesen zur Pathogenese der akuten Anurie als ihrem Hauptsymptom hervor.

Die älteste Hypothese zur Erklärung der akuten Anurie ist die Verstopfungstheorie von PONFICK (1875). Er nahm einen Verschluss des Tubuluslumens durch die in ihnen gefundenen Eiweisszylinder an. Diese Chromoproteidzylinder traten meistens nach Fehltransfusionen auf. GESSLER u.M. (1966) zeigten, dass diese Chromoproteidzylinder als Folge einer akuten Anurie und nicht als Ursache für diese zu werten sind. Die tubuläre Passagezeit wurde bei Ratten durch Hämatinvergiftung verlängert. Diese verlangsamte Tubuluspassage hat eine vermehrte Wasserresorption aus dem Primärharn zur Folge. Ist die Strömung vollständig aufgehoben, so wird das gesamte Wasser resorbiert und einzelne Stoffe fallen aus, die dann Zylinder bilden. STEINHAUSEN bestätigte diese Ergebnisse mittels der Mikrokinematographie. OKEN u.M. (1966) spülten mit physiologischer Kochsalzlösung, GESSLER u.M. (1966) spülten mit Mannitol die in den Tubuli befindlichen Zylinder unter Verkürzung der Passagezeit des Filtrates aus den Tubuli aus.

Nach OLIVER (1951) wurde die akute Anurie durch die Tubulorhexis, die er bei Mikrodissektionspräparaten fand, hervorgerufen. Sie kommt bei schweren Sublimatvergiftungen vor. Er nahm an, dass das Filtrat durch den geschädigten Tubulus über das Interstitium in die Lymphbahnen versickere. Diese Hypothese wurde durch GESSLER (1966), BIBER, T.u.L. (1963), FLANIGAN, W.J., D. OKEN (1965), RUIZ-GUINAZU, A. u.M. (1967) widerlegt. GESSLER, U. u.M. und RUIZ-GUINAZU, A. u.M. erzeugten eine akute Anurie durch Quecksilber- und Hämatinvergiftung bzw. Methämoglobinvergiftung und konnten keine Diffusion von Lissamin durch die Tubuluswand ins Interstitium nachweisen.

ZOLLINGER (1952) betrachtete das interstitielle Ödem als Anurie auslösenden Faktor. Er vermutete eine Steigerung des Nierenbinnendruckes, wobei das interstitielle Ödem die Harnkanälchen und die interstitiellen Gefäße komprimiert, sodass die für die Filtration notwendigen Druckverhältnisse nicht mehr gegeben sind. Er bezeichnete dies als Nierenglaukom. Eine ähnliche Hypothese wurde von ROTTER u.M. (1962) angegeben. Sie fanden in allen Nephronabschnitten nach Sublimatvergiftung und Hypoxie eine Schwellung der Epithelien. Diese Schwellung bedinge eine Tamponade des Interstitiums zwischen den Deckzellen der Glomerulumkapillare, wobei der extrakapilläre Druck gegenüber dem intrakapillären so ansteige, dass eine Anurie die Folge sei. Die therapeutische Folge dieser pathogenetischen Vorstellung war die operative Druckentlastung durch Spaltung der Nierenkapsel. Den Ansichten von ZOLLINGER und ROTTER stehen die Untersuchungen von BRUN u.M. (1956), die im ANV einen erniedrigten intrarenalen Druck messen konnten, gegenüber. Aus Gründen der Dehnbarkeit der Bowmann'schen Kapsel glaubt BOHLE (1965), dass durch sie ein extrakapillärer Druckanstieg ausgeglichen werden kann. RUIZ-GUINAZU (1967) erzeugte experimentell durch Methämoglobinvergiftung bei Ratten eine akute Anurie. Mikropunktionsuntersuchungen ergaben keinen Anstieg des tubulären Druckes. Die Untersuchung zeigte weiter, dass sich hydropische Zellen in direkter Nachbarschaft von erweiterten Tubuli während der Anurie befanden. Diese Ergebnisse stehen der Hypothese von ZOLLINGER (1952) entgegen.

VAN SLYKE (1948) hielt den Schock mit seiner reaktiven peripheren Vasokonstriktion, die zu einer Funktionsstörung auslösendem Ischämie der Nieren führe, für den Hauptfaktor in der Pathogenese. Hält die Ischämie länger an, so hat sie schwere morphologische Veränderungen des Tubulus zur Folge.

Gegen diese Theorie, dass allein der Schock die akute Anurie auslöse, spricht die Tatsache, dass die Oligoanurie oft auch nach Beseitigung des Schocks weiterbesteht. REUBI u.M. (1966) konnten zeigen, dass trotz niedriger Nierendurchblutung bei der diffusen chronischen Glomerulonephritis noch eine normale Diurese anzutreffen ist. KRAMER und DEETJEN (1960) fanden bei eingeschränkter Nierendurchblutung keine Schädigung, solange die Natriumresorption und der Sauerstoffverbrauch korreliert war. BALINT u.M. (1961) wiesen bei normaler Nierendurchblutung eine länger anhaltende Oligoanurie nach. Die klinischen Beobachtungen von SARRE und GESSLER, dass immer zwei ursächliche Faktoren beim Auftreten einer akuten Anurie beteiligt sind, sprechen ebenfalls gegen den Schock, im Sinne einer ausschliesslichen Vasokonstriktion, als einzigen auslösenden Kausalfaktor.

Die bisher genannten Theorien, die Verstopfung des Tubulus-systems PONFICK (1875), BAKER u. DODDS (1925), SHIMAMINE (1956), das sogenannte Nierenglaukom, ZOLLINGER (1952), die Tubulorhexis OLIVER (1951), und die Schockniere VAN SLYKE (1948) erklären die Pathogenese der akuten Anurie nicht befriedigend. Diesen bisher meist auf morphologischen Veränderungen begründeten Hypothesen stehen die neuen pathophysiologischen Untersuchungen, die die akute Anurie nicht als rein tubuläre Erkrankung, sondern vielmehr als eine glomerulo-tubuläre Funktionsstörung verstehen, gegenüber. Gegenwärtig werden folgende pathophysiologischen Vorgänge beim ANV diskutiert:

Man kennt einen Rückkopplungsmechanismus zwischen frühdistalem Tubulus über den juxtaglomerulären Apparat, speziell die Macula densa Zellen zum vas afferens. THURAU u.M. (1965) fanden, dass ein Natriumkonzentrationsanstieg im früh-distalen Tubulus zur Filtratminderung führt.

Dieser Anstieg der Natriumkonzentration kann bei der akuten Anurie vorliegen, wobei das Filtrat so reduziert ist, dass es auf Grund einer verlangsamten Tubuluspassage und somit verlängerten Kontaktzeit zwischen Tubulus und Primärharn zur vollständigen Wasserresorption aus dem Primärharn kommt.

Es werden Barorezeptoren TOBIAN (1964) SKINNER u.M. (1963) im Bereich der vasa afferentia angenommen, die bei einer Abnahme des Blutvolumens reaktiv über einen kombinierten Renin-Angiotensinmechanismus eine Drosselung des vasa afferens und somit eine direkte Filtrateinschränkung zur Folge haben. GROSS u.M. (1965) und VANDER u.M. (1967) nehmen an, dass über Chemorezeptoren in der Macula densa die Reninsekretion gesteuert wird.

Eine Filtrateinschränkung führt nach GESSLER zu einer verlangsamten Tubuluspassage und Anreicherung tubulotoxischer Substanzen. Der toxisch geschädigte Tubulus bewirkt eine Natriumerhöhung im distalen Abschnitt, und durch diese Natriumerhöhung wird auf unbekannte Weise der Renin-Angiotensin-Mechanismus in Gang gesetzt. Er hat eine Drosselung der vasa afferentia zur Folge. Die Aufgabe des Tubulussystems ist es, die grosse Menge des Primärharns nur zu einem geringen Teil von ungefähr 1% zur Ausscheidung zu bringen. Wird dieses System gestört, so führt das zwangsläufig zu einer Polyurie. Zu einer Anurie kann es daher bei tubulärer Insuffizienz nur durch eine Verminderung des Primärharns, unterstützt durch eine verlangsamte Tubuluspassage oder einen völligen Filtrationsstop, kommen.

F r a g e s t e l l u n g

Die vorliegenden Untersuchungen über den Einfluss der Etacrynsäure auf die Nierenfunktion nach experimenteller Anurie durch Entblutungshypotonie gehen von folgenden Fragen aus:

Wie beeinflusst die Etacrynsäure nach experimenteller, durch Entbluten erzeugter Anurie bei Ratten die Ausscheidung?

Kann die Filtrationsgrösse und der Filtrationsbeginn unter diesen Bedingungen durch die Etacrynsäure verändert werden?

Wie sind die durch diese Untersuchungen erzielten Ergebnisse für die Klinik zu interpretieren?

P r i n z i p d e r M e t h o d e

BALINT (1960) zeigte, dass im Stadium der Oligoanurie des akuten Nierenversagens die klassischen Clearanceuntersuchungen keine verwertbaren Ergebnisse liefern. Sie erweckten den Eindruck, beim experimentellen Schocksyndrom durch Entbluten sei die Nierendurchblutung zu Gunsten anderer Organe stark herabgesetzt, PHILIPS u.M. (1946). Direkte Messungen der Nierendurchblutung im Schock hingegen zeigten eine relativ hohe Durchblutungsrate der Niere, die in Relation zu anderen Organen nicht kleiner war. BALINT (1960), SELKURT (1955), KRAMER u. DEETJEN (1960), JIRKA (1961), BRUN, MUNCK (1958,1964).

Um die glomeruläre Filtration im Zustand der Oligoanurie untersuchen zu können, wurde die Inulinmethode nach GESSLER angewendet, die auf Beobachtungen von ULLRICH und JARAUSCH (1956) basiert. Sie fanden bei durstenden Hunden einen Kreatinin-konzentrationsanstieg von der Nierenrinde über die Markzone bis zu den Papillenspitzen. Es lässt sich daraus ersehen,

dass eine Anurie infolge vollständiger Resorption des Primärharns zu einer umso grösseren Gewebskonzentration von Inulin führt, je grösser die Filtrationsrate während der Infusion ist. Bei fehlender Filtration sind niedere Inulinkonzentrationen zu erwarten. Es muss dabei vorausgesetzt werden, dass Inulin weder tubulär sezerniert noch resorbiert wird. BALINT u.M. (1960) diskutieren geringe Mengen von Inulin, die durch die Tubuluszellen aufgenommen werden. Diese Mengen können wegen ihrer kleinen Grössenordnung vernachlässigt werden, zumal sie in beiden zu vergleichenden Untersuchungsgruppen auftreten.

GESSELERinfundierte anurischen Ratten Inulin bis zum Fließgleichgewicht und bestimmte die Inulinkonzentrationen im Nierengewebe, im Serum und im Urin. Das im Nierengewebe gefundene Inulin setzt sich zusammen aus dem Inulin im Kapillarblut, im Extrazellulärraum und im Tubulusharn. Der Verlauf der Inulinkonzentration, bezogen auf den Blutdruck, macht über den T/P-Quotienten als Parameter eine Aussage über die drei Phasen in denen gewöhnlich die akute Anurie abläuft.

Zwar wird durch den Entblutungskollaps eine reversible Anurie und nicht ein akutes Nierenversagen mit fortdauernder Anurie nach Beseitigung des Schocksyndroms erzeugt, aber während der Versuchsdauer ist die Anurie voll ausgeprägt, sodass eine Aussage über ihre Genese gemacht werden kann.

M e t h o d e .

Die Versuche wurden an 33 Sprague-Dawley Albinoratten nach der von GESSLER angegebenen Methode in Pentobarbitalnarkose Nembutal^R, Dosierung 60 mg/kg Körpergewicht, durchgeführt. Bis zum Versuchsbeginn hatten die Tiere freien Zugang zu Wasser und Futter. Ihr Gewicht betrug durchschnittlich 240 g. Nach Tracheotomie wurden sie über einen Katheter in der arteria ca rotis sinistra an ein einfaches Quecksilbermanometer angeschlossen. Zur Durchführung dieser blutigen Druckmessung wurde eine 1%ige Heparinlösung, Dosierung 0,5ml/kg Körpergewicht, in die arteria carotis sinistra injiziert. Zur Blutdrucksenkung wurde den Tieren über den Katheter Blut (1-3,5 ml) entnommen, um für jedes einzelne Tier den ihm zugedachten Blutdruck zu erreichen. Dieser Wert wurde über die gesamte Versuchsdauer (90 min.) nahezu konstant gehalten, im Abstand von 5 min. protokolliert und am Ende der mittlere Blutdruck für jedes Tier errechnet. 15 min. nach der Blutdrucksenkung wurde in die Harnblase eine Kanüle eingebunden, die Harnblase entleert und der Urin verworfen. Danach wurde über die vena saphena magna über die Zeitdauer von 20 min. 7,5 mg Inulin/kg/min und über die folgenden 70 min. 1,667 mg/kg/min Inulin einer 1%igen Inulin-Kochsalzlösung bis zum Fließgleichgewicht infundiert. Nach dieser intravenösen Infusion wurde über die Laparotomie, die zur Blasenentleerung vor Anlegen der Infusion gesetzt wurde, erneut die Blase entleert, dieser Urin gewogen und auf seine Inulinkonzentration untersucht. Beidseits wurden nach Abklemmen des Nierenstils die Nieren herausgenommen. Für die weiteren Laboruntersuchungen wurde jede Niere halbiert, um die Untersuchungen zur Kontrolle an vier Nierenteilen vornehmen zu können. Das zur Messung der Seruminulinwerte nötige Blut wurde der aorta abdominalis und der vena cava inferior entnommen.

Die Versuchsgruppe I bestand aus 14 Kontroll-Tieren, mit denen genau nach der angegebenen Methode verfahren wurde. Die Versuchsgruppe II bestand aus 19 Tieren, ihnen wurde vor Anlegen der Inulininfusion eine Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht Etacrynsäure (Lyovac Edecrin Merck) über die vena saphena magna injiziert.

Die Inulinkonzentrationen im Serum, in den beiden Nieren und dem Harn wurden nach dem Verfahren von LITTLE (1949) und WAHLER (1956) bestimmt.

Zu der Inulinbestimmung wurden folgende Reagenzien verwendet:

NaOH - Lösungen: 4n, 0,85n, 0,5n

HCL: konz. (d 1,19), 5n, 2,5n, 0,5n

Somoggil - Enteiweißreagenz

1. Lösung: 10%ig Zinksulfat

2. Lösung: 0,5n NaOH

Resorcinthioharnstoffreagenz

0,1g Resorcin

0,25g Thioharnstoff ad 100ml Eisessig

Arbeitsgang:

6ml 0,85n NaOH und frisches Gewebe in 50ml Kolben.

10 Minuten in kochendes Wasserbad, gelegentlich schütteln. Abkühlen auf Zimmertemperatur. 2ml 2,5n HCL zugeben und mit 0,5n HCL neutralisieren (oder mit 0,5n NaOH). Dazu 10ml 10%ige Zinksulfatlösung und 10ml 0,5n NaOH. Auf 50ml auffüllen, schütteln, 10-15 min. stehen lassen, filtrieren durch Whatman Nr.42 Filter. 3ml des Filtrates entnehmen und 1ml Resorcin - Reagenz und 6ml konz. HCL zugeben, zudecken und 10 min. in 80° Wasserbad erhitzen. Dann 2 min. in kaltes Wasser stellen und ca. 3 min. in dunkler Zimmertemperatur stehen lassen. Photometrieren bei 520 Wellenlänge. Serum: 1ml 10%ige Zinksulfatlösung und 1ml 0,5n NaOH zu 0,5 ml Serum zufügen, mit aqua dest. auf 10ml auffüllen. Filtrieren. 3ml des Filtrates entnehmen und 1ml Resorcin - Reagenz und 6ml konz. HCL zugeben, zudecken und 10 min. in 80° Wasserbad erhitzen.

Dann 2 Min. in kaltes Wasser stellen und ca. 3 Min. in dunkler Zimmertemperatur stehen lassen. Photometrieren bei 520 Wellenlänge.

B e m e r k u n g e n z u r M e t h o d e

Das Inulin ist ein Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von 5000. Es wird, da es vom Tubulus weder resorbiert noch sezerniert wird, proportional der Inulinplasmakonzentration im Ultrafiltrat ausgeschieden. Aus dieser Proportionalität und der Konzentration von Inulin im Plasma, im Nierengewebe und im Urin kann die Grösse des Filtrats errechnet werden. Erhebungen von SOLOMAN, A.K. u.M. (1965), wonach Inulin tubulär resorbiert und sezerniert wird, konnten durch BAUMANN, K. u.M. (1965) durch Experimente widerlegt werden. Sie halten Inulin für eine Filtratbestimmung geeignet.

Es ist ein narkosebedingter Einfluss auf die Nierenfunktion anzunehmen. Es wurde jedoch in beiden zu vergleichenden Gruppen dasselbe Narkotikum in derselben Dosierung verabreicht. Der Vergleich der Nierenfunktion zwischen beiden Gruppen ist dadurch möglich.

Die offene Blutdruckmessung mit einem einfachen Quecksilbermanometer lässt nur eine Messung des mittleren arteriellen Druckes zu, der zwischen dem systolischen und diastolischen Druck liegt. Die hohe Pulsfrequenz der Tiere und die Trägheit der Quecksilbersäule haben diese Mittelung des Druckes zur Folge. Exakte Messungen des Blutdrucks liegen durchschnittlich um 10 - 15 mmHg höher als die mit unserer Methode ermittelten Werte. Diese Tatsache erklärt auch die von THURAU, K., DEETJEN, P., J. RANKE (1961) ermittelten Ergebnisse, die mit den unseren übereinstimmen, jedoch bei Blutdruckwerten liegen, die um 10 - 15 mmHg höher liegen.

E r g e b n i s s e

In Abbildung 1 haben wir den Einfluss der Entblutungshypotonie und den Einfluss der Entblutungshypotonie mit zusätzlicher Gabe von Etacrynsäure auf die Ausscheidungsleistung pro Minute der Rattenniere dargestellt.

Verhalten der Gruppe I (Normaltiere)

Die Normaltiere sind bis zu einem Blutdruck von 50 mmHg anurisch. Bei diesen Tieren setzt die Diurese ab einem Blutdruck von 50 mmHg ein und erreicht über den gemessenen, gesamten Blutdruckbereich von 25 - 135 mmHg mittlere Urinmengen pro Minute, die bei 0,004 ml liegen.

Verhalten der Gruppe II (diese Tiere wurden zusätzlich mit Etacrynsäure behandelt)

Bei den behandelten Tieren beginnt die Diurese bei 45 mmHg. Die ausgeschiedenen Urinmengen pro Minute nehmen rasch zu und erreichen einzeln bei einem Blutdruck von 60 mmHg eine Minutendiurese von 0,009 ml.

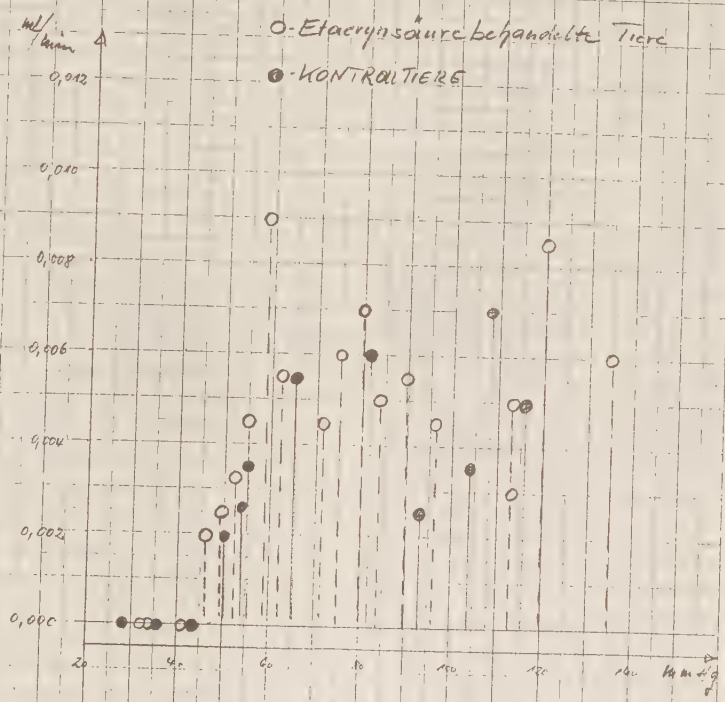
Vergleich beider Gruppen

Im Blutdruckbereich zwischen 50 mmHg und 135 mmHg scheiden die Tiere beider Gruppen aus, dies ist die Voraussetzung dafür, dass die mittleren Ausscheidungsmengen miteinander verglichen werden können. Die Berechnungen haben ergeben, dass sich die Mittelwerte der Ausscheidungsmengen pro Minute beider Gruppen nichtsignifikant $p > 0,05$ unterscheiden.

Abb I

Klinische Untersuchung pro Minute für
Abhängigkeit vom Blutdruck bei Ratten
nach Erhaltung und nach Fals von
Etacrynsäure.

URIN MENGE PRO MINUTE



BLUTDRUCK

Die Abbildung 2 zeigt das Verhalten der Inulinkonzentrationen im Serum bei beiden Gruppen.

Für beide Gruppen gilt, dass mit fallendem Blutdruck die Seruminulinkonzentrationen ansteigen. Gemäß der eingezeichneten Regressionsgeraden, die bei der Gruppe I Steigungen von $m = - 0,022$ im Bereich zwischen 30 - 60 mmHg und $m = - 0,003$ im Bereich zwischen 60 - 120 mmHg haben, bei der Gruppe II eine Steigung von $m = - 0,008$ für den gesamten untersuchten Blutdruckbereich hat, erfolgt dieser Anstieg.

Dieses Ergebnis zeigt, dass mit fallendem Blutdruck die Inulinausscheidung abnimmt, und da das Inulin weder sezerniert noch resorbiert wird, sagt dieses Ergebnis weiter aus, dass mit fallendem Blutdruck immer weniger von dem infundierten Inulin aus dem Serum filtriert wird.

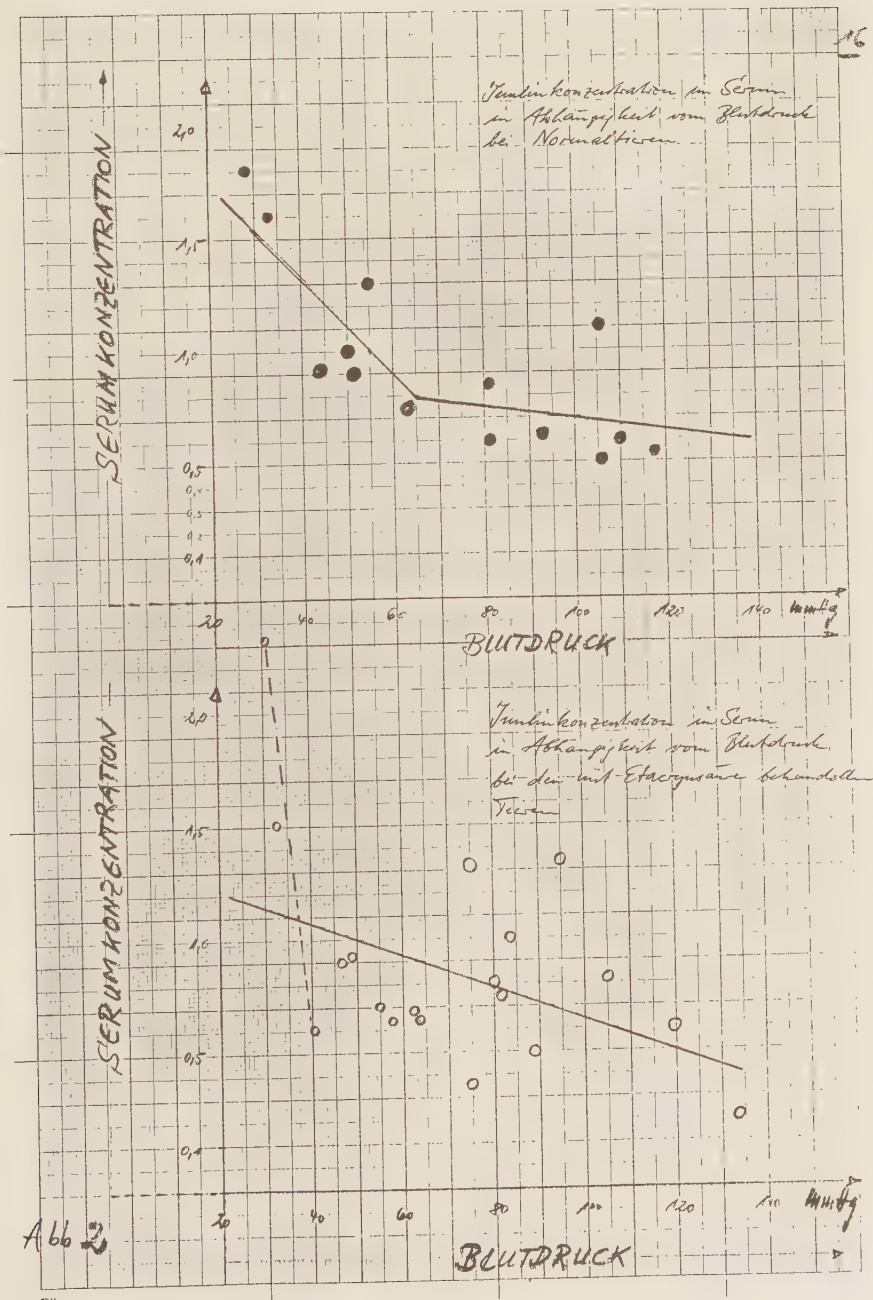


Abb 2

In Abbildung 3a haben wir den T/P-Quotienten zur Messung der Filtration bei Normaltieren und mit Etacrynsäure behandelten Tieren vergleichend dargestellt.

Der T/P-Quotient setzt sich zusammen aus der Inulinkonzentration im Nierengewebe und der Inulinkonzentration im Plasma.

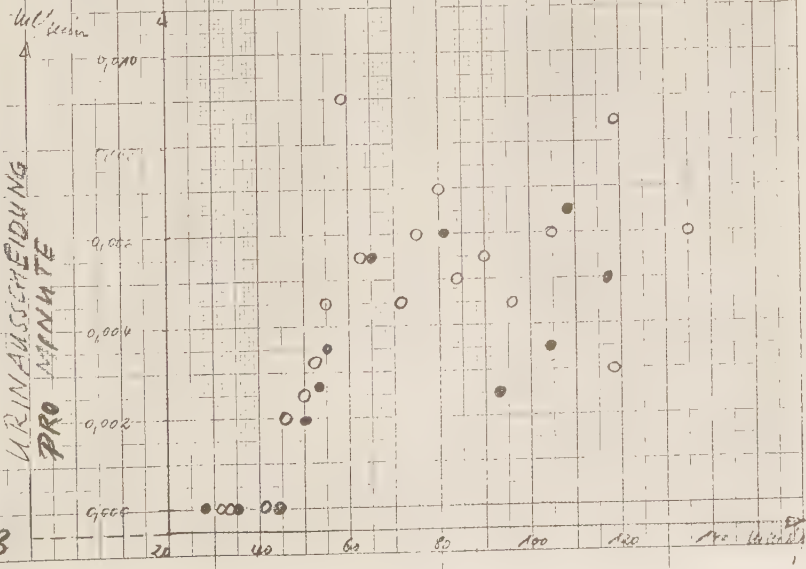
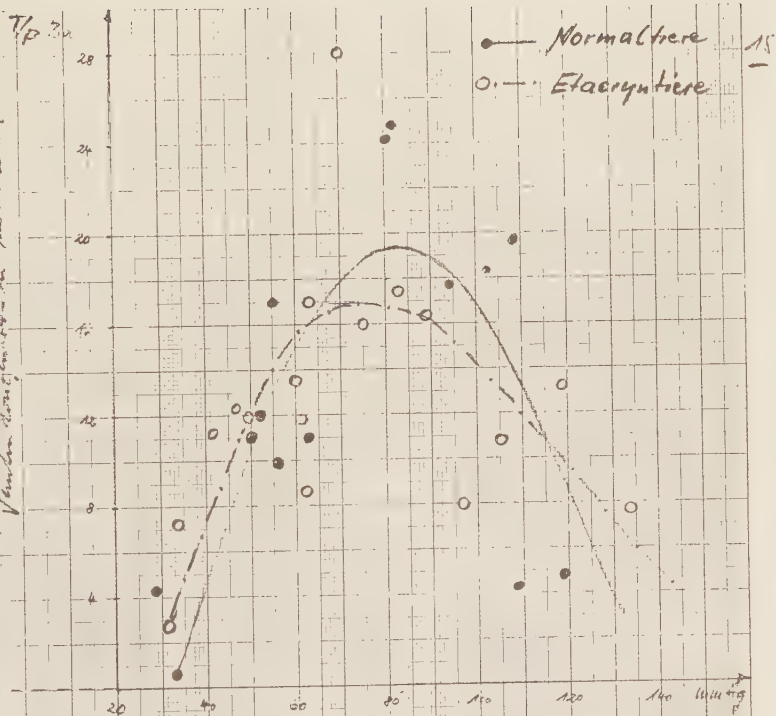
$$T/P = \frac{\text{Inulinkonzentration im Nierengewebe}}{\text{Inulinkonzentration im Plasma}}$$

Dieser Quotient ist ein Parameter für die Filtrationsleistung der Niere, er ermöglicht die Darstellung der Inulinverlagerungen in den verschiedenen Phasen der akuten Anurie. Der T/P-Quotient verhält sich für die Gruppe I entsprechend einer umgekehrten Parabel, die bei einem Blutdruck von 30 mmHg beginnt, bis zu einem Blutdruck von 80 mmHg ansteigt und bis zu einem Blutdruck von 120 mmHg abfällt. Der maximale T/P-Wert von ungefähr 16 - 20 liegt bei einem Blutdruckwert von 80 mmHg. Die T/P-Werte der Gruppe II beginnen ebenfalls bei einem Blutdruckwert von 30 mmHg, erreichen ihre maximalen Werte bei einem Blutdruck von 70 mmHg, sie sinken bis zu einem Blutdruckwert von 134 mmHg flacher ab als die T/P-Quotienten der Gruppe I.

Auf den Vergleich zwischen den Abbildungen 3a und 3b (Minutendiurese) wird in den Besprechungen der Ergebnisse näher eingegangen.

T/P = Urinkonzentration im Erweckten
 T/P = Urinkonzentration im Schlaf

URINAUSSEIDUNG
 PRO MINUTE



Zusammenfassung der Ergebnisse.

Der Einfluss der Entblutungshypotonie und die Behandlung mit Etacrynsäure in Abhängigkeit vom Blutdruck ergab folgende Ergebnisse:

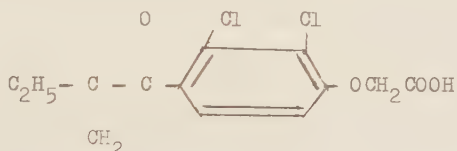
1. Kontrolltiere sind bis 50 mmHg anurisch. Die mit Etacrynsäure behandelten Tiere scheiden ab 45 mmHg aus. Die Mittelwerte der Ausscheidungsmengen sind nicht signifikant verschieden.
2. Zwischen den beiden Gruppen ist über den gesamten Blutdruckbereich kein unterschiedlicher Verlauf der Serum-inulinkonzentrationen zu erkennen.
3. Der Filtrationsbeginn liegt für beide Gruppen bei einem Blutdruck von 30 mmHg. Die Filtrationsleistung steigt bei beiden Gruppen bis zu einem Blutdruckwert von 80 mmHg an, erreicht einen T/P-Wert zwischen 16 - 20 und fällt dann gleichlaufend ab.

B e s p r e c h u n g d e r E r g e b n i s s e

Von SCHULZ u.M. wurde 1962 erstmals die Etacrynsäure als diuretisch wirksame Substanz beschrieben.

Chemie:

Die Etacrynsäure ist ein ungesättigtes Ketonderivat der Aryloxyessigsäure und hat als 2,3 - dichloro - 4 - (2-methylen-butyryl) Phenoxyessigsäure folgende Strukturformel



Als weisser kristalliner Puder hat sie den Schmelzpunkt bei 122°C, ist schwer wasserlöslich, gut löslich in organischen Lösungsmitteln, Alkohol, Chloroform, Benzin. Das Natriumsalz der Etacrynsäure ist bei 25°C wasserlöslich. Die Lösungen sind bei einem pH von 7 und Zimmertemperatur stabil.

Toxikologie:

Untersuchungen ergaben eine LD₅₀ bei oraler Gabe für Mäuse von 600mg/kg Körpergewicht, bei intravenöser Gabe 200mg/kg Körpergewicht. Für Ratten ist die LD₅₀ bei oraler Verabreichung bei 1000 - 1200 mg/kg. Oral verabreicht beträgt sie bei Kaninchen 450mg/kg. Ratten tolerierten über 18 Monate 80mg/kg, dabei traten Schleimhautnekrosen und Geschwüre auf. Hunde ertrugen unter Natriumsubstitution 10 - 15 mg/kg über einen Zeitraum von einem Jahr. In allen Untersuchungen zeigte sich eine deutliche Hypochlorämie,

Hypokaliämie und eine metabolische Alkalose. PILLAY, V.K.G. u.M. fanden bei Untersuchungen an Patienten, dass 90 Min. nach intravenöser Injektion von 200 mg Etacrynsäure eine bilaterale Taubheit auftrat. Man nimmt an, dass entweder die Etacrynsäure selbst ototoxisch ist, oder durch sie ototoxische Stoffwechselprodukte entstehen.

Pharmakologie:

BAER, J.E. u.M. (1963) wiesen auf eine aktive renale Sekretion der Etacrynsäure hin. Mit C_{14} markiert hat sie eine geringere Clearance als Kreatinin. Nach Gabe von C_{14} markierten Stoffen zusammen mit dem Medikament sind nach Angabe obiger Autoren nach 2 Stunden 18 - 26% des markierten Stoffes ausgeschieden. Die Etacrynsäure erzielt eine 5-fache Natriurese gegenüber Chlorothiaziden, was durch eine Beeinträchtigung der Reabsorption von Elektrolyten zu erklären ist.

P.MÜLLER und F.SCHAUPP (1964) fanden beim Menschen eine lineare Beziehung zwischen Mehrausscheidung von Chlorid-, Natrium- und Kaliumionen und der Dosierung von 50, 100, 200, 300 mg Etacrynsäure bei oraler Verabreichung. Eine Dosierung von 50 mg ergab keine signifikante Mehrausscheidung, 100 mg eine signifikante und 200 mg führten bei gesunden Versuchspersonen zu einer stark ausgebildeten Diurese. Als Wirkungsoptimum wird die Zeit von 15 - 40 Min. nach der Injektion von FLANIGAN, W.J., ACKERMANN, G.L. (1966) und MEYER, P.H. u.M. (1966) angegeben. Die gesamte Wirkungs-dauer beträgt 8 - 12 Stunden. DETTLI, L., SPRING, P. (1966) und KAYSER, D. (1964). Während 5-tägiger Versuchsdauer sank das Körpergewicht um durchschnittlich 2,6 kg, der Blutdruck blieb unbeeinflusst.

Das Urinvolumen wurde bei den obengenannten Versuchen auf das 2 1/2-fache, die Natrium- und Chloridausscheidung auf das 3-fache und die Kaliumausscheidung auf das Doppelte gesteigert. Bedingt durch die hohe H-Ionenausscheidung sinkt der Urin-pH ab. Eine Bikarbonatausscheidung war nicht erkennbar, ebenfalls keine signifikante Änderung der Calcium-, Phosphat-, Harnsäure- und Harnstoffausscheidung. Deutlich zeigte sich bei allen Personen eine Hypochlorämie, Hypokaliämie und eine leichte bis mäßige metabolische Alkalose.

Bisher genannte toxikologische und pharmakologische Untersuchungen bezogen sich alle auf den Zustand der Normovolämie, bei unseren Versuchen wurde die Etacrynsäure bei Tieren angewendet, die sich im Zustand der Hypovolämie befanden. Wir wählten für unsere Versuche die einmalige Dosierung der Etacrynsäure von 5 mg/kg i.v., sie liegt im oberen Bereich, zumal wir die Tiere sehr stark entbluten mussten, sie sich also in einem Entblutungsschock befanden. Eine Steigerung der Dosis ist wegen der ototoxischen Nebenwirkung nicht von Interesse.

GESSLER u.M. untersuchten bei der Rattenniere in Abhängigkeit vom Blutdruck unter denselben Versuchsbedingungen bei der Anurie durch Noxen bei Crush, Hämatinvergiftung, Natrium- und Wasserentzug und unter dem Einfluss von Furosemid und Mannit die Filtration. An diese Versuchsreihe schliesst sich diese Arbeit an, es seien daher die Ergebnisse dieser Versuche mit unseren Ergebnissen vergleichend mitgeteilt.

Eine Quetschung der hinteren Extremitäten (Crush) bewirkte bei Ratten in den meisten Fällen eine Polyurie, selten auch eine Oligoanurie. Wird den Tieren zusätzlich der Blutdruck durch Entbluten gesenkt, tritt sofort nach der Crush-Einwirkung eine Filtrationsstörung auf. Es ist beim Crush ein um 20 mmHg höherer Blutdruck notwendig, um das gleiche Filtrat wie bei der einfachen Entblutungshypotonie zu bilden (SCHRÖDER, K. und GESSLER, U. (1966)).

Die Hämatinvergiftung hat eine dosisabhängige Blutdrucksenkung zur Folge. Bei den hämatinvergifteten Tieren beginnt die Filtration erst bei einem Blutdruck von 60 mmHg und steigt blutdrucklinear bis zu 85 mmHg an. Diese Tiere benötigen einen um 40 mmHg höheren Blutdruck, um das gleiche Filtrat zu bilden, wie bei einer Entblutungshypotonie GESSLER, U. und SCHRÖDER, K., LORETH, A. STEINHAUSEN, M. (1966). Sind die Ratten kochsalzverarmt, so setzt die Filtration erst bei einem höheren Blutdruck als bei normal ernährten Tieren ein. Dies zeigt eine Erhöhung des glomerulären und präglomerulären Widerstandes bei Kochsalzverarmung. Sind die Tiere kochsalzverarmt, mit Hämatin vergiftet und zusätzlich mit Furosemid behandelt, so wird die Filtration noch stärker eingeschränkt, und man benötigt einen um 50 mmHg höheren Blutdruckwert als bei den Kontrolltieren zur Erreichung einer entsprechenden Filtration nötig war. Furosemid schränkte die Filtrationsleistung noch zusätzlich ein, GESSLER, U., SCHRÖDER, K., GRASS, G. und WEIDINGER, H. (1970), HEIDLER, R. (1969), SEEGER, V. (1970). Es ergaben sich keine Veränderungen bei kochsalzreich ernährten Tieren gegenüber den Kontrolltieren bezüglich der Filtration. Bei vorwiegend natriumfreiem Wasserentzug wurde im anurischen Blutdruckbereich ebenso wie nach Entzug von Wasser mit Natrium ein erhöhter glomerulärer Widerstand gemessen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Filtrationsbeginn für unbehandelte wie für behandelte Tiere bei 30 mmHg liegt. Es kommt durch die Entblutungshypotonie bei der Gruppe I unterhalb eines Blutdrucks von 50 mmHg zu einer Anurie. Unter Etacrynsäuremedikation (Gruppe II) sind die Tiere unterhalb eines Blutdrucks von 45 mmHg anurisch. Die Etacrynsäure hat den Beginn der Diurese nicht wesentlich verändert, keinesfalls hat sie den Diuresebeginn verzögert, wie dies bei Furosemidgaben auftrat. In dem gesamten

Blutdruckbereich zwischen 45 mmHg und 120 mmHg sind die durchschnittlichen Ausscheidungswerte beider Gruppen nicht signifikant verschieden. Es verhalten sich in unseren Versuchen die Seruminkonzentrationen über den verschiedenen Blutdruckwerten so, dass sie mit fallendem Blutdruck ansteigen. Bei Blutdruckwerten zwischen 30 und 45 mmHg sind die Tiere anurisch und zeigen maximale Inulinkonzentrationen im Serum. Während der Dauer der Inulininfusion wird bei diesen Tieren das gesamte Inulin im Serum und zu einem geringen Teil im Nierengewebe gespeichert. Die Inulinkonzentration im Nierengewebe setzt sich im Falle einer Anurie mit völligem Filtrationsstop aus dem Inulin im Nierenblut und in der interstitiellen Flüssigkeit zusammen. Bei verminderter, aber nicht völlig aufgehobener Filtration, wird die geringe Menge des Filtrates vom Tubulus vollständig resorbiert. Das Inulin reichert sich intratubulär an, wie GESSLER, U., LORETH, A., SCHRÖDER, K., STEINHAUSEN, M. (1966) für Lissamingrün durch die Auflichtmikroskopie zeigen konnten. Wir finden daher bei der Anurie mit Filtration ausser dem Inulin im Nierenblut und der interstitiellen Flüssigkeit noch Inulin im Tubuluslumen. Der Abfall der Inulinkonzentration im Serum geht parallel mit einer beschleunigten intratubulären Passagezeit, und ist ein erstes Zeichen für den Beginn einer Filtration und beginnender Diurese durch verstärkte Filtration oder verminderte tubuläre Resorption. Die Behandlung mit Etacrynsäure zeigte keinen Einfluss auf den Verlauf der Inulinkonzentrationswerte im Serum und den Beginn der Diurese. Als wesentlicher Faktor der zu einer Filtrateinschränkung führt, wird die Erhöhung des Gefäßwiderstandes des *vas afferens* angenommen. Die Abnahme der Filtration geht mit einer Verminderung des Druckgefälles zwischen *vas afferens* und *vas efferens* einher. Man nimmt an,

dass die Widerstandserhöhung des *vas afferens* über eine Vasokonstriktion hervorgerufen wird. Die Folge einer Widerstandserhöhung ist eine Senkung des Hydrostatischen Druckes im Glomerulum. Das zur Filtration notwendige Druckgefälle zwischen *vas afferens* und *vas efferens* ist verringert. Aus unseren Ergebnissen schliessen wir daher, dass die Etacrynsäure weder einen Einfluss auf den glomerulären Widerstand hat, noch im Zustand der Entblutungshypotonie die tubuläre Passagezeit verkürzt.

Der Vergleich zwischen Diurese- und Filtrationsverhalten erlaubt bei unserer Versuchsanordnung eine Zuordnung der einzelnen Tiere zu einer bestimmten Phase der akuten Anurie. Je tiefer der Blutdruck gesenkt wurde, umso schwerer war die Beeinträchtigung der Nierentätigkeit bis zum völligen Filtrationsstop. Der T/P-Quotient ist das Maß für die Filtration der Tiere der Gruppe I u. II nach dem Entblutungskollaps zum Vergleich mit ihrem Diureseverhalten. Er wurde als Parameter für die Filtration gewählt, um die Nierenfunktion in der Anurie untersuchen zu können. Das Inulin reichert sich während der Anurie ohne Filtration nur im Serum an. Die Inulinkonzentrationen im Serum erreichen maximale Werte, wogegen die Inulinkonzentrationen im Gewebe gering bleiben. Diese Tatsache erklärt, dass bei kleinem T/P-Quotient das Stadium der Anurie ohne Filtration besteht. Die Anurie mit Filtration lässt die Gewebsinulinkonzentrationen, da das Restfiltrat vollständig resorbiert wird, gegenüber der Plasmainulinkonzentrationen ansteigen. Die Filtration ist also dem Anstieg der Gewebsinulinkonzentrationen direkt proportional. Der ansteigende T/P-Quotient erklärt das

Stadium der Anurie mit einer dem Anstieg der Blutdruckwerte folgenden erhöhten Filtrationsleistung. Sowohl für unbehandelte wie für behandelte Tiere liegt nach unseren Ergebnissen der Filtrationsbeginn bei einem Blutdruck von 30 mmHg. Die Filtrationssteigerung lässt sich aus der T/P-Kurve bis zu einem Blutdruck von 80 mmHg für die Gruppe I und einem Blutdruck von 70 mmHg für die Gruppe II ablesen. Vergleichend hierzu ergibt sich aus der Diuresekurve eine Ausscheidung bei 50 mmHg für die Gruppe I und bei 45 mmHg für die Gruppe II. Wir ersen dara us, dass das Stadium der Anurie mit Filtration im Bereich zwischen 30 und 50 mmHg liegt. Bei vorhandener Filtration und Diurese nimmt die Seruminulinkonzentration in dem Maße ab, in dem Inulin zur Ausscheidung gelangt. Dies wird durch die ab 50 mmHg weiter ansteigenden T/P-Werte gezeigt. Ist die Diureseleistung der Tiere normal, was einer Minutenausscheidung von ungefähr 0,006 ml entspricht, so fallen die T/P-Werte wieder ab. Wir folgern daraus, dass bei normaler glomerulärer Filtration auch das in der Niere angereicherte Inulin mit ausgeschwemmt wird, oder dass durch eine Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit des Filtrates die weitere Resorption von Inulin verhindert wird. Auch für diesen Bereich, der der Reparationsphase entspricht, sie liegt zwischen 80 und 120 mmHg, kann kein signifikant unterschiedlicher Verlauf zwischen beiden Gruppen sowohl der T/P-Werte wie der Diurese-Werte aus unseren Ergebnissen ersen werden.

Wir haben aus unseren Ergebnissen keinen Anhalt dafür, dass die Etacrynsäure auf eine der zur Zeit diskutierten Regelgrößen die eine Filtrationseinschränkung bewirkt, in der Hypovolämie einen messbaren Einfluss hat. Als Regelgrösse für die Konstriktion, die eine Filtrationseinschränkung zur Folge hat, nimmt man den kombinierten Renin-Angiotensin-Mechanismus an. In der Niere fanden PAGE (1954) und BRAUN-MENENDEZ (1956) das Ferment Renin, das aus -Globulin

der Leber das blutdrucksteigernde und gefäßverengende Angiotensin gewinnt. Es bewirkt in der Nebennierenschinde eine Aldosteronfreisetzung. Ein Einfluss dieses Aldosteron auf die Gefäßwandspannung ist möglich. In den Goormaghtigh'schen Zellen wird die Bildung des Ferments Renin angenommen. In diesen Zellen wurde von TOBIAN, L. (1964), DUNIHUE, F.W. u.M. (1957) Granula gefunden, die HARTROFT, P.M. (1963) für Renin-granula hielt. DAHLHEIM u.M. (1970) fanden neben Renin auch das converting enzyme im juxtaglomerulären Apparat. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II. Nach NG u VANE (1968), LEVER u. PEART (1962) ist Angiotensin II die gefäßaktive Substanz, die eine Vasokonstriktion bewirkt. Für die Aktivierung der Renin-ausschüttung wird der Einfluss von Baro- und Chemorezeptoren verantwortlich gemacht. TOBIAN (1964) und SKINNER u.M. (1963) nahmen Spannungsfühler in den Nierenarterien an, die die Reninsekretion durch eine Änderung der Gefäßwand stimulieren könnten. BARTTER, F.C. (1967) fand, dass beim Menschen eine Zunahme von Renin durch eine Hypovolämie und eine Abnahme von Renin durch eine Hypervolämie erzeugt wird. Bei Natriumentzug zusammen mit einer Verminderung des Plasmavolumens beschrieb GENEST u.M. (1968) einen Reninanstieg im Blut, und nach Gabe von Furosemid einen Anstieg des Renin- und Aldosteronspiegels im Blut. THURAU (1967) u. VANDER u.M. (1967) diskutieren Chemorezeptoren im Bereich der Macula densa, die die Reninsekretion steuern. THURAU konnte mit der Mikropunktionsmethode die Natriumkonzentration im distalen Tubulus in der Nähe der Macula densa unter physiologischen Bedingungen messen. Sie beträgt ungefähr 25 mval/l und liegt damit unter der Natriumkonzentration des Serums.

THURAU, SCHNERMANN (1965) und NAGEL (1964) steigerten ebenfalls mittels Mikropunktion die Natriumkonzentration bis auf plasmaisotone Werte. Sie erreichten über eine Einengung ein völliges Kollabieren des proximalen Konvoluts. Sie untersuchten ebenfalls mit dieser Methode, ob der Einfluss von Natrium auf die Nieren, die verschiedenen Reningehalt hatten, gegeben war. Die verschiedenen Reningehalte erhielten sie über eine kochsalzabhängige Diät. Eine kochsalzreiche Ernährung führte bei Ratten zu reninarmen Nieren, durch eine kochsalzarme Ernährung wurden die Nieren reninreich. Durch eine Perfusion des distalen Tubulus mit einer Natriumlösung von 150 mval/l erhöhten sie den Natriumgehalt im distalen Tubulus im Bereich der Macula densa. Die reninarmen Nieren zeigten dabei keine Veränderung, während bei den reninreichen Nieren die Filtration stark eingeschränkt wurde. Ähnlichen Versuchsbedingungen wurden Hunde unterzogen, von denen eine Gruppe kochsalzarm ernährt, was einen erhöhten Reningehalt der Niere ergibt, eine andere Gruppe kochsalzreich ernährt, was einen erniedrigten Reningehalt der Niere zur Folge hat, wurde. Allen Tieren wurde der Blutdruck bis auf 45 mmHg über eine Zeitdauer von 4 - 6 Stunden gesenkt. Dann wurde das zur Blutdrucksenkung entnommene Blut wieder transfundiert. Die kochsalzarm ernährten Tiere mit reninreichen Nieren starben unter der Symptomatik eines akuten Nierenversagens. Die kochsalzreich ernährten Tiere mit reninarmen Nieren, schieden nach einiger Zeit wieder normal aus. Diese Untersuchungen von WOLFF, G.u.M. (1964) beweisen, dass der Reningehalt und die damit verbundene Auslösung des Renin-Angiotensin-Mechanismus einen grossen Einfluss darauf hat, ob eine Anurie kurzzeitig und reversibel oder persistierend verläuft. Die Etacrynsäure zeigte in der Hypovolämie keinen Einfluss auf diesen Mechanismus. Die Ergebnisse werden so interpretiert, dass es einen auf Natrium reagierenden Rückkopplungsmechanismus zwischen der Tubulusflüssigkeit im Bereich der Macula densa über den Renin-Angiotensin-Mechanismus und der Gefäßlumenvariabilität des vas afferens gibt.

Es wird von THURAU (1965) angenommen, dass eine Natriumkonzentrationserhöhung der aus dem Primärharn rückresorbierten Flüssigkeit die Macula densa zur Reninfreisetzung veranlasst. EIGLER (1967) hingegen hält es für möglich, dass die Änderung der Natriumkonzentration zwischen Serum und Tubulusflüssigkeit den Reninmechanismus in Gang setzt. Dieser Theorie steht die Untersuchung von MALNIC, G. u. M. (1966) entgegen, die im Zustand eingeschränkter Filtration den Quotienten zwischen Natriumkonzentration in der Tubulusflüssigkeit und der Natriumkonzentration im Plasma nicht erhöht fand. GROSS u.M. (1965) und VANDER (1967) unterscheiden sich in der Interpretation des THURAU-Mechanismus darin, dass sie eine erniedrigte und nicht eine erhöhte Natriumkonzentration in der Tubulusflüssigkeit als den auslösenden Faktor für das Einsetzen des Renin-Angiotensinmechanismus sehen.

Diese bisher noch unvollständigen Vorstellungen von der Pathogenese der akuten Anurie sind gegenwärtig noch die Basis, auf der sich die Therapie des akuten Nierenversagens gründet. Es ergeben sich für die Klinik daraus folgende Gesichtspunkte: An erster Stelle steht die Beseitigung des Schocks, sie erfolgt durch Wiederauffüllen des Kreislaufs und in der Anhebung des Herzminutenvolumens.

Eine Ansammlung toxischer Substanzen muss durch eine forcierte Diurese verhindert werden. Unsere Versuche haben gezeigt, dass die Anwendung von Diuretika in der oligo-anurischen Phase keinen Einfluss auf den Filtrationsverlauf und den Diuresebeginn hat. Die persistierende Anurie sollte umgehend mit einer ein- oder mehrmaligen extracorporalen Hämodialyse überbrückt werden.

Zusammenfassung

Es wurde experimentell eine akute Anurie über eine Entblutungshypotonie an Ratten erzeugt, um den Einfluss der Etacrynsäure auf die Nierenfunktion bei eingeschränkter Filtration untersuchen zu können. Diese Versuche wurden an 33 Albinoratten nach oben angegebener Methode durchgeführt. Als Parameter zur Messung der Filtrationsleistung diente der T/P-Quotient. Das Prinzip der Methode besteht darin, dass bei Normurie sich kleine Mengen von Inulin im Nierengewebe befinden; wenn die Filtration abnimmt, dann steigt bei erhaltener Resorption die Inulinkonzentration im Nierengewebe bis zu Maximalwerten an. Sistiert die Filtration, dann nehmen die Inulinkonzentrationen im Nierengewebe ab, hingegen erreichen hier die Seruminulinwerte ihre Maxima. Aus dem Verlauf der T/P-Werte und dem Verlauf der Diurese-Werte lassen sich die drei Phasen des akuten Nierenversagens, Entwicklungsphase, oligoanurische Phase, Reparationsphase auf bestimmte Blutdruckwerte beziehen. Unsere vergleichenden Untersuchungen an unbehandelten Kontrolltieren, die sich in einer Entblutungshypotonie befanden, und an zusätzlich mit Etacrynsäure behandelten Tieren machen folgende Aussagen: Die Etacrynsäure hat bei einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht bei hypovolämischen Ratten keinen Einfluss auf den Diuresebeginn und die Ausscheidungsmenge über dem gesamten untersuchten Blutdruckbereich von 28 - 134 mmHg. Die Seruminulinwerte werden in dem untersuchten Blutdruckbereich durch die Etacrynsäure nicht verändert. Die Etacrynsäure beeinflusst bei hypovolämischen Ratten den Filtrationsbeginn und den Filtrationsverlauf nicht.

Für die Klinik ergibt sich aus unseren Ergebnissen, dass die Etacrynsäure bei einem durch Entbluten hervorgerufenen akuten Nierenversagen keine günstige Beeinflussung des Diuresebeginns erwarten lässt. Der therapeutische Effekt der Etacrynsäure liegt vielmehr in der Ausschwemmung von Ödemen. Es sollten jedoch bei jeder Anwendung der Etacrynsäure ihren ototoxischen Nebenwirkungen besondere Überwachung gelten.

Literaturnachweis.

- Baer, J.E.; Leidy, H.L.; Reytar, A.M. and Jones, C.M.:
Ethacrinic acid: Excretion and distribution
in the dog.
Pharmacologist 5 (1963) 267
- Baker, S.L. and Dodds, E.C.: Obstruction of the renal tubules
during the excretion of hemoglobin.
J.Exper. Path. 6 (1925) 247
- Balint, P.; A.Fekete; S.B. Misik; J.Taraba:
Nierenfunktion im Verlauf des akuten Nieren-
versagens.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.exp.
Path. 242 (1961) 261
- Balint, P.: Die Bewertbarkeit der Clearanceergebnisse.
Pflügers Archiv 270 (1959/60) 49
- Balint, P.: J.Forgas: Zur Bewertung der Inulin-clearance.
Pflügers Archiv 271 (1960) 23 - 34
- Bartter, F.C.: In: W.Kaufmann; D.Klaus; H.Nieth; G.Schubert
und G. Thiel: Probleme der renovaskulären
Hypertonie.
Arzneimittelforschung 17 (1967) 1065.
- Baumann, K.; H. Oelert; G.Rumrich; K.J.Ullrich: Ist Inulin
zur Messung des Glomerulumfiltrats beim Warm-
blüter geeignet?
Pflügers Archiv ges.Physiol. 282 (1965) 238
- Biber, T.U.L.; M.Mylle; C.W.Gottschalk: Studies by micro-
dissection and micropuncture of the abnormal
kidney.
II. Int.Congr. Nephrology,Prag 1963
- Bohle, A.; Ch.Herfarth; H.-J. Krecke: Beitrag zur
Morphologie der Niere beim akuten Nieren-
versagen.
Klin.Wschr. 38 (1960) 152
- Bohle, A.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenver-
sagens.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 49 (1965) 54
- Bohle, A.; H.H.Edel; H.Fischbach; U.Helmchen; D.Meyer u.
P.Reiffenscheid: Über Beziehungen zwischen
Struktur und Funktion der Niere beim akuten
Nierenversagen. In: Intensiv-Therapie beim
akuten Nierenversagen. Herausgeber: E.Buchborn;
O.Heidenreich.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1970

- Braun-Menendez, E.: Pharmacology of renin and hypertensin.
Pharmacol.Rev. 8 (1956) 25
- Brun, C.; C.Crone; H.G. Davidson; J.Fabricsius; H.A.Tybjaerg;
N.A. Lassen; O.Munck: Renal interstitial pressure
in normal and in anuric man. Based on wedged
renal vein pressure.
Proc.Soc. Exper. Biol. Med. 91 (1956) 199
- Brun, C.; Munck, O.: Pathophysiology of the kidney in
shock and in acute renal failure.
Progr.Surg. 4 (1964) 1
- Dahlheim, H.: Reaktionsverhalten und intrarenale Lokali-
sation des Renin-Angiotensin-Systems.
Habil.Arbeit München 1970
- Dettli, L.; Spring, P.: The new short-acting diuretics
evaluation of problems and therapeutic results.
Renal and Diuretic Symposium Rotterdam
Oktober 1966
- Dunihue, F.W.; W.B. van Robertson: The effect of desoxy-
corticosterone acetate and of Na on the
juxtaglomerular apparatus.
Endocrinology 61 (1957) 293
- Eigler, F.W.: Regulierung von Glomerulumfiltrat und arteri-
ellem Blutdruck durch den Natriumgradienten an
den Macula-densa-Zellen. Eine Hypothese über
die Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems.
Zugleich ein Beitrag zur Genese verschiedener
Hochdruckformen.
Klin.Wschr. 45 (1967) 23
- Finckh, E.S.; D. Jeremy; H.M. White: Structural renal damage
and its relation to clinical features in acute
oliguric renal failure.
Quart. J. Med. 31 (1962) 429
- Flanigan, W.J.; Ackermann, G.L.: Site of action of ethacrynic
acid.
Arch.intern. Med. 118 (1966) 117
- Flanigan, W.J.; D. Oken: Renal micropuncture study on the
development of anuria in the rat with mercury
induced acute renal failure.
J. clin. Invest. 44 (1965) 449
- Gessler, U.; A. Loreth; K.Schröder; M.Steinhausen:
Experimentelle Untersuchungen über die
glomeruläre Filtration anurischer Ratten
nach Hämatinvergiftung.
Klin.Wschr. 44 (1966) 628

- Gessler, U.; K. Schröder u. H. Weidinger: Das akute Nierenversagen. Pathogenese und Therapie In: Wiederbelebung, Organersatz, Intensivmedizin Band 7 Heft 1 (1970) 3-9 Verlag Dr.Dietrich Steinkopff Darmstadt
- Gross, F.; H.Brunner; M. Ziegler: Renin-Angiotensin-System, Aldosterone, and Sodium Balance. Recent Progr. Hormone Res. 21 (1965) 119
- Hartroft, P.M.: Juxtaglomerular cells. Circulat. Res. 12 (1963) 525
- Heidler, R.: Über den Einfluss des Natriummangels auf die glomeruläre Restfiltration bei Anurie. Inaug.Dissert Erlangen-Nürnberg 1969
- Jirka, J.; V.Ganz; V.Fencl; J.H.Cost u. Travincek: Measurement of renal blood flow in the intact kidney by local thermodilution during hemorrhagic hypotension. Lancet II (1961) 692 - 693
- Kayser, D.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen oral wirksamen Diuretikum (Aethacrynsäure) Arzneimittelforschung 19 (1964) 949
- Kramer, K.; Deetjen, P.: O_2 -Verbrauch der Niere, Durchblutung und Glomerulusfiltrat. Pflügers Archiv 271 (1960) 782
- Kramer, K.; P. Deetjen: Beziehung des O_2 -Verbrauchs der Niere zu Durchblutung und Glomerulusfiltrat bei Änderung des arteriellen Druckes. Pflügers Archiv ges.Physiol. 270 (1960) 251
- Lever, A.F.; Peart, W.S.: Renin and angiotensin-like activity in renal lymph. J. Physiol. (London) 160 (1962) 548
- Little, J.M.: A modified diphenylamine procedure for the determination of inulin. J. biol. Chem. 180 (1949) 747
- Malnic, G.; R.M. Klose; G. Giebisch: Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. Amer. J. Physiol. 211 (1966) 529
- Meyer, Ph.; Menard, J.; Alexandre, J.M.; Milliez, P.: Variations de l'activité renine plasmatique après injection d'acide ethacrinique. Société de Nephrologie, Séance du 5. Février 1966

- Müller, P.; F. Schaub: Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Etacrynsäure, einem chemisch neuartigen Diureticum.
Kli. Wschr. 19 (1964) 958-965
- Munck, O.: Renal circulation in acute renal failure.
Oxford: Blackwell Scientific Publication 1958.
- Nagel, W.; W. Karger: Die Wirkung von 4-Chlor-N-(2-furyl-methyl) - 5 - sulfamoyl-anthranilsäure (Lasix[®]) auf ionenaktive Membranen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 281 (1964) 63
- NG, K.K.F.; Vane, J.R.: Fate of angiotensin I in the circulation.
Nature 218 (1968) 144
- Noltenius, H.: Histologische Befunde an Nierenpunktionen zur Rückbildung des akuten Nierenversagens.
1. Symposion Ges. Nephrol. 1962
- Oken, D.E.; Arce, M.L.; Wilson, D.R.: Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. In: Micropuncture study of the development of oliguria.
J.clin. Invest. 45 (1966) 724
- Oliver, J.; M. Mac Dowell; A. Tracy: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode.
J.clin. Invest. 30 (1951) 1307
- Page, J.H.: Neural and humoral control of blood vessels.
In: Ciba Found. Symposion on Hypertension. Humoral and neurogenic factors.
London (1954) 123
- Philips, R.A.; V.P. Dole; P.B. Hamilton; K. Emerson; R.M. Archibald; D.D. van Slyke: Effects of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal function of dogs.
Amer. J. Physiol. 145 (1946) 314
- Pillay, V.K.G.; F.D. Schwartz; K.Aimi; R. M. Kark: Transient and Permanent Deafness following Treatment with Etacrynic Acid in Renal Failure.
Lancet I (1969) 77
- Ponfick, E.: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion.
Virchows Arch. path. Anat. 62 (1875) 273
- Reubi, F.: Die Schockniere. Neuere Erkenntnisse.
Schweiz. med. Wschr. 96 (1966) 233-237

- Rotter, W.; H. Lapp; H. Zimmermann: Pathogenese und morphologisches Substrat des akuten Nierenversagens und seine Erholungszeit.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962) 669
- Ruiz-Guinazu, A.; Coelho, J.B.; Paz, R.A.: Methemoglobin-Induced Acute Renal Failure in the Rat. In vivo Observation, Histology and Micropuncture Measurements of Intratubular and postglomerular Vascular Pressures.
Nephron 4 (5) (1967) 257-275
- Sarre, H.; Gessler, U.: Zur Pathogenese der Schockniere,
Med.Klin.52 (1963) 2115
- Sarre, H.; P.Dietler; P.von Dittrich; U.Gessler;
V. Heinze; R.Kluthe; D.Mertz; K.J.Ullrich;
K.Hierholzer: Nierenkrankheiten.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1967
- Schröder, K.; U.Gessler: Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Crush. In: K.Krück:
Aktuelle Probleme der Nephrologie.
IV. Sympos.Ges. Nephrol. Springer-Verlag 1966
- Schröder, K.: Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Hämatinvergiftung.
Inaug. Dissert. Freiburg 1964
- Schröder, K.; G.Grass; H.Weidinger; U.Gessler:
Über die Bedeutung der hypertonen Dehydratation in der Pathogenese des akuten Nierenversagens.
Verh. dtsch. Ges. Inn.Med. 74. Kongr.1968
- Schubert, G.E.: Die Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. In: Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie.
Herausgeber: P.Cohrs; W.Giese; H.Messen;
H.C.Stoerk.
Springer-Verlag 1968
- Schultz, E.M.; E.J.Cragoe; J.B.Bickling; W.A.Bolhofer;
J.M.Sprague: - Unsaturated ketone derivatives of aryl-oxyacetic acid, a new class of diuretics.
J.med. pharm. Chem. 5 (1962) 660
- Seeger, V.: Über den Einfluss von Furosemid auf die Restfiltration bei experimenteller Anurie nach Hämatinvergiftung.
Inaug. Dissert Erlangen-Nürnberg 1970
- Selkurt, E.: Der Nierenkreislauf.
Kli. Wschr. 33 (1955) 359

- Shimamine, T.: Experimentelle Untersuchungen über die pathogenetische Bedeutung der Chromoproteinurie für die Entstehung der Chromoproteinurie. Beitr.path.Anat. 116,2 (1956) 332-368
- Skinner, S.L.; J.W.Mc Cubbin; J.H.Page: Renal Baroreceptor Control of Renin Secretion. Science 141 (1963) 814
- Van Slyke, D.D.: The effects of shock on the kidney. Ann.intern.Med. 28 (1948) 701
- Soloman, A.K.; D.L. Maude; J.H. Shehadeh; W.N. Scott: Inulin Absorption by Necturus Proximal Tubule and some Consequences there of Secretion and Excretion. 2. Wiss. Konf. d. Gesellsch. Dtsch.Naturforscher u. Ärzte 1964 Springer-Verlag 1965
- STÄEMMLER, M.
Thurau, K.; J.Schnermann: Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. (Mikropunktionsversuche). Klin.Wschr.43 (1965) 410
- Thurau, K.; Deetjen, P.; J.Ranke: Tubulusdruck und Harnausscheidung der Rattenniere im hämorrhagischen Schock. In: H.Sarre; K.Rother: Akutes Nierenversagen 1.Symp.Ges.Nephrol. 1961. Verlag G.Thieme Stuttgart(1962) 65
- Thurau, K.: Mitgeteilt in einem Klausurgespräch in Titisee 1967: W.Kaufmann; D.Klaus; H.Nieth; G.Schubart; G. Thiel: Probleme der renovaskulären Hypertonie. Arzneimittelforschung 17 (1967) 1065
- Tobian, L.: Sodium, Renal Arterial Distension and the Juxtaglomerular Apparatus. Canad.Med.Ass.J. 90 (1964) 160
- Trebbin, H.; J.Jahnecke; Th. Lang; A.Bohle: Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen der Weite der Harnkanälchen und der Breite des Interstitiums beim akuten Nierenversagen. Klin.Wschr.40 (1962) 575
- Ullrich, K.J.; K.H.Jaraus: Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung. Pflügers Arch. ges.Physiol. 262 (1956) 537-550
- Vander, A.J.: Control of Renin Release. Physiol.Rev. 47 (1967) 359
- Vander, A.J.: Control of Reninsecretion in the anesthetized dog. Amer.J.Physiol. 207 (1964) 537

- Wahler, B.E.: Bestimmung von 2-20 mg Inulin im tierischen Gewebe.
Z.Physiol.Chem.306 (1956) 84
- Walther, D.: Das Substrat der Anurie und Polyurie beim akuten Nierenversagen der Ratten. In: K.J.Ullrich; K.Hierholzer: Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus.
Verl. Hans Huber Bern u. Stuttgart 1965
- Wolff, G.; W.Nagel; G.Weichert; U.Dräger; R.Schwager; K.Thurau: Die Verminderung des Glomerulumfiltrats nach hämorrhagischer Hypotension in Abhängigkeit vom Reningehalt der Niere.
Pflügers Arch. ges. Physiol.281 (1964) 95
- Zollinger, H.U.: Anurie bei Chromoproteinurie.
Stuttgart: Georg Thieme 1952
- Zollinger, H.U.: Die hämatogenen interstitiellen Nephritiden.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 58 (1952) 153

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor
Dr. U. GESSLER, für die Anregung zu dieser
Arbeit und seine freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. K. SCHRÖDER danke ich für die
wertvollen Ratschläge während der Durch-
führung des experimentellen Teils dieser
Arbeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke
ich für die Unterstützung, die diese Arbeit
ermöglichte.

L e b e n s l a u f

Am 22. Januar 1945 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Emil Schmid und seiner Ehefrau Maria geb. Ableitner in Heidenheim a.d.Brenz (Baden-Württemberg) geboren.

Nach 4 Klassen Grundschule in Heidenheim-Schnaitheim besuchte ich 7 Klassen am Hellenstein-Gymnasium in Heidenheim, anschließend 2 Klassen am Schubart-Gymnasium in Aalen (Baden-Württemberg), wo ich im März 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Seit 1966 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich im März 1967 das Vor-Physikum, und im Oktober 1968 das Physikum bestand. Im Februar 1972 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab.

Hansjörg Schmid

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990